

Statistische Afdeling

Rapport S 56.

door Dr J. Hemelrijk Jr.

Enkele opmerkingen omtrent het "BCG-vraagstuk".

1. Inleiding.

Door TNO-ABW werd ons het volgende vraagstuk voorgelegd: om de werking van het BCG-vaccin, dat, op medische gronden, alleen toegediend kan worden aan Pirquet-negatieven, als voorbehoedmiddel tegen reactieve (secondaire) TBC na te gaan, kan men beschikken over een groep kinderen, die in 1950 op 12-jarige leeftijd gepirquetteerd zijn, maar niet ingeënt en daarnaast over een overeenkomstige groep kinderen, die in 1951 op 12-jarige leeftijd gepirquetteerd en, voor zoverre de pirquet-reactie negatief is, ingeënt ^{zullen} zal worden. Deze beide groepen hoopt men dan gedurende 10 jaar onder medische controle te houden, hetgeen in hoofdzaak bestaat uit op vaste tijden doorlichting ter ontdekking van de gevallen van reactieve TBC in beide groepen. Gevraagd wordt, welke statistische toetsingsmethoden op de aldus verkregen gegevens zouden kunnen worden toegepast, waarbij rekening gehouden moet worden met de volgende feiten:

- 1^e: Men mag verwachten, dat de kans op reactieve TBC gedurende de proefperiode aanzienlijk terug zal lopen.
- 2^e: Men verwacht, dat een niet onaanzienlijk gedeelte der proefpersonen (wellicht ongeveer 20%) gedurende de proefperiode door overlijden of vertrek uit het district voor verdere controle verloren zal gaan.

Hieraan zouden wij nog twee andere moeilijkheden willen toevoegen, nl.:

- 3^e: Een gedeelte der pirquet-negatieven zal ook in 1951 niet ingeënt worden, b.v. op grond van religieuze, medische of technische bezwaren.
- 4^e: Gedurende de proefperiode zal een gedeelte der proefpersonen zich om welke reden dan ook door niet-verschijnen aan de geregelde controles onttrekken.

Bij de verdere beschouwingen onderscheiden wij de

volgende groepen proefpersonen:

- (0+) In 1950 gepirquetteerd en positief bevonden.
- (1+) In 1951 gepirquetteerd en positief bevonden.
- (0-) In 1950 gepirquetteerd en negatief bevonden.
- (1-I) In 1951 gepirquetteerd; negatief bevonden en ingeënt met BCG.
- (1-N) In 1951 gepirquetteerd; negatief bevonden, maar niet ingeënt.

Daar bij positieve pirquet-reactie niet wordt ingeënt en de groep in 1950 gepirquetteerden ook niet zijn ingeënt als zij negatief waren, ontbreken de groepen (0+I) en (0-I), en kan men, indien de aanduiding I of N ontbreekt, steeds een N lezen.

2. Een mogelijke toetsingsmethode.

Wij bespreken nu de mogelijkheid, om, rekening houdende met de punten 1^e , 2^e en 4^e , de bekende methode der dubbele dichotomie (2x2-tabel) voor het vergelijken van twee waarschijnlijkheden op deze gegevens toe te passen. Op de onder 3^e genoemde moeilijkheid komen wij in de volgende paragraaf terug.

De genoemde methode der dubbele dichotomie kan, na afloop der proefperiode worden toegepast, indien men onderstelt, dat aan de volgende voorwaarden voldaan is:

- a. De kans op reactieve TBC is weliswaar veranderlijk met de tijd, maar, afgezien van een eventueel effect van de BCG-injectie voor de groepen (0-) en (1-I) gelijk.
- b. De kans op vertrek uit het district of overlijden tijdens de proefperiode is voor de groepen (0-) en (1-I) gelijk.
- c. De neiging, om zich aan de periodieke doorlichting te onttrekken is voor de beide groepen (0-) en (1-I) dezelfde.

Tegen deze onderstellingen kunnen wellicht bezwaren worden ingebracht, b.v. in verband met het leeftijdsverschil van één jaar.

Men is echter bij iedere statistische analyse genoodzaakt onderstellingen van een dergelijk karakter als de bovenstaande te maken, zodat het begrijpelijk is, dat wij ons daaraan bij dit probleem niet zullen kunnen onttrekken.

Bovendien zullen wij aan het einde van deze paragraaf zien, dat de onderstelling b en c kunnen worden getoetst.

Wij tonen nu aan, dat de methode der dubbele dichotomie onder deze onderstellingen kan worden toegepast. Daartoe voeren wij eerst enkele notities in, waarbij wij steeds het oog hebben op de proefpersonen uit de groepen (0-) en (1-I):

Zij $\varphi(t)$ de kans, dat een willekeurige proefpersoon op het tijdstip t en ook op het tijdstip van de eerst volgende controle nog in het district aanwezig is en zich aan deze eerstvolgende controle zal onderwerpen. Deze functie $\varphi(t)$ is dan voor beide genoemde groepen dezelfde en zal van het begin der proefperiode ($t=0$) tot het einde ($t=T$) monotoon niet-toenemend zijn.

Zij verder $\psi(t)$ de kans, dat een willekeurig dergelijk proefpersoon, op dit tijdstip reeds reactieve TBC gekregen heeft. Dan is, onder de te toetsen hypothese, die inhoudt dat BCG geen invloed op de kans voor reactieve TBC uitoefent, deze functie voor de beide groepen (0-) en (0-I) gelijk. Wij onderstellen voor het gemak van de notatie, dat $\psi(t)$ continu differentieerbaar is en als afgeleide de functie $\varphi(t)$ heeft (deze onderstelling is niet essentieel). Onderstelling 1^e van §1 houdt dan in, dat $\varphi(t)$ van 0 tot T monotoon niet-toenemend is. Deze monotonie van φ en ψ is voor het verdere bewijs van geen belang.

Nu is, voor een willekeurige proefpersoon van de beide beschouwde groepen, de kans, dat tijdens de proefperiode een reactieve TBC zal optreden en zal worden geconstateerd, gelijk aan

$$p = \int_0^T \varphi(t) \psi(t) dt,$$

en de te toetsen hypothese houdt in, dat deze kans voor beide groepen gelijk is. Dit kan na afloop met behulp van de methode der dubbele dichotomie worden getoetst, waarbij de beide dichotomieën zijn:

- I: behorend tot groep (0-) resp. (0-I)
- II: reactieve TBC wel, resp. niet geconstateerd tijdens aanwezigheid in het district.

Hierbij vallen onder "niet geconstateerd" dus ook alle gevallen, waarin de proefpersoon overleden of vertrokken is, of zich vanaf een bepaald tijdstip zonder dat reactieve TBC geconstateerd was, niet meer heeft laten controleren.

Leidt de toets tot verwerping van de getoetste hypothese, dan kan dit twee oorzaken hebben:

- α . De BCG-injectie heeft invloed uitgeoefend, zodat de functie $\varphi(t)$ voor de twee groepen verschillend is.
- β . De functie $\varphi(t)$ is niet voor beide groepen dezelfde geweest.

Dit laatste (nl. β) kan men echter eveneens met behulp van de methode der dubbele dichotomie toetsen, waarbij men zich dan beperkt tot die proefpersonen, waarbij geen reactieve TBC geconstateerd is en waarbij men dan als eerste dichotomie weer neemt:

- I: behorend tot groep (0-) resp. (0-I), en als tweede:
- II: de proefpersoon heeft zich tot het einde van de proefperiode toe laten controleren, resp.: dit was niet tot het eind toe mogelijk (wegens vertrek, overlijden of onttrekking aan controle).

Men kan hier ook verfijndere methoden toepassen dan de dubbele dichotomie, door het tijdstip van de laatste controle in de beschouwingen te betrekken. Ook kan men trachten (in het bijzonder indien $\varphi(t)$ inderdaad voor beide groepen verschillend blijkt te zijn) aan de hand van de tijdstippen der laatste controles een correctie op het aantal reactieve TBC-gevallen aan te brengen. Voor dit laatste zouden echter nieuwe onderstellingen moeten worden ingevoerd. Daar het ons er momenteel om gaat de toepassing van de methode der dubbele dichotomie voor deze proef te rechtvaardigen, gaan wij op de hier genoemde kwesties niet nader in.

3. Het bezwaar der vrijwillige inenting.

In de vorige paragraaf is de onder §1, 3^e genoemde moeilijkheid buiten beschouwing gelaten. Daar men de onderzochte kinderen niet tot inenting dwingen kan, zal er een groep zijn, die wegens bezwaren van medische, godsdienstige of andere aard niet worden ingeënt. Dit is dus de groep (1-N). Deze groep is zeker geen aselechte ("random") steekproef uit de gehele groep (1-). Zowel de medische als de godsdienstige bezwaren zullen bij een speciale groep van de bevolking voorkomen. Het is zeker niet verantwoord zonder meer aan te nemen, dat de kans op reactieve TBC in de groep

(1-N) dezelfde is als in de hele groep (1-), zodat het gehele onderzoek hierdoor op losse schroeven komt te staan. Ook als de groep (1-N) klein is, kan deze selectie nog storend werken. Indien het gedeelte der proefpersonen met aanleg voor TBC, dat tot deze groep behoort naar verhouding te groot is, zal de kans op reactieve TBC in de groep (1-I) kleiner zijn dan in (1-), zodat men te snel tot de conclusie zou kunnen komen, dat de inenting gewerkt heeft. Het zou niet voor de eerste keer zijn, dat op deze wijze een onverantwoorde optimistische conclusie bereikt werd. Ook het tegenovergestelde geval kan zich voordoen.

Wij zien twee mogelijkheden, om deze moeilijkheid op te heffen.

In de eerste plaats zou men kunnen trachten in de groep (0-) een soortgelijke selectie toe te passen, dus een groep uit (0-) af te zonderen, die met (1-N) overeenkomt. Daarbij dient men er echter vooral voor te zorgen, dat deze selectie geschiedt op een wijze, die onafhankelijk is van het al of niet constateren van reactieve TBC op een later tijdstip. Deze procedure heeft echter, hoewel zij misschien uitvoerbaar is, gevaarlijke kanten, daar men bij de uitvoering ervan een zekere willekeur moeilijk zal kunnen vermijden.

Een tweede methode bestaat daarin, dat niet alleen de groep (1-I) met (0-) vergeleken wordt volgens de in §1 beschreven methode, maar hetzelfde ook wordt gedaan met de gehele groep (1-), dus met de bijeen genomen groepen (1-I) en (1-N). Indien beide vergelijkingen hetzelfde resultaat geven, kan men dat zonder bezwaar aanvaarden. Is dit echter niet het geval, dan zou men moeten trachten terug te grijpen op de in de vorige alinea vermelde suggestie en men zou dan de conclusie van het onderzoek slechts met groot voorbehoud kunnen uitspreken.

In ieder geval is het van het grootste belang ook de groep (1-N) onder controle te houden. Hetzelfde geldt trouwens voor de groepen (0+) en (1+), daar een onderlinge vergelijking van deze twee groepen voor de conclusie ook van groot belang kan zijn.